

Exhibit A

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Trileptal® 150 mg Filmtabletten
 Trileptal® 300 mg Filmtabletten
 Trileptal® 600 mg Filmtabletten
 Trileptal® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen
 Wirkstoff: Oxcarbazepin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Trileptal 150 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält
 150 mg Oxcarbazepin

Trileptal 300 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält
 300 mg Oxcarbazepin

Trileptal 600 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält
 600 mg Oxcarbazepin

Trileptal 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält
 60 mg Oxcarbazepin

Zu sonstigen Bestandteilen siehe Abschnitt 6.1 „Sonstige Bestandteile“.

3. Darreichungsformen**Trileptal 150 mg Filmtabletten**

Blass graugrün, oval mit Bruchrille auf beiden Seiten, auf einer Seite Prägung T/D, auf der anderen C/G

Trileptal 300 mg Filmtabletten

Gelb, oval mit Bruchrille auf beiden Seiten, auf einer Seite Prägung TE/TE, auf der anderen CG/CG

Trileptal 600 mg Filmtabletten

Blassrosa, oval mit Bruchrille auf beiden Seiten, auf einer Seite Prägung TF/TF, auf der anderen CG/CG

Trileptal 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Weißliche bis leicht rötlich-braune Suspension

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Mono- und Kombinationstherapie mit Trileptal kann bereits mit einer klinisch wirksamen Dosis begonnen werden, die auf zwei Einzelpausen verteilt wird. Die Dosierung kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie gesteigert werden. Wenn andere Antiepileptika durch Trileptal ersetzt werden sollen, ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums/der abzusetzenden Antiepileptika bei Beginn der Behandlung mit Trileptal schrittweise herabzusetzen. Da bei der Kombinationstherapie die Gesamtdosis an Antiepileptika steigt, muss möglicherweise die Dosis des anderen Antiepileptikums/

der anderen Antiepileptika gesenkt und/oder die Dosis von Trileptal langsamer erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Trileptal kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Verschreibung von Trileptal Suspension zum Einnehmen sollte in ml erfolgen. Die verschriebene Dosierung in ml wird auf die nächsten 0,5 ml auf- oder abgerundet (siehe nachfolgende Tabelle zum Überblick der Dosierung in mg und ml).

Die Dosierungstabelle gilt nur für Patienten ab 6 Jahren. Die Einnahme sollte zweimal täglich erfolgen.

Dosierung in mg (Einnahme 2 x täglich)	Dosierung in ml (Einnahme 2 x täglich)
45–75 mg	1,0 ml
76–105 mg	1,5 ml
106–135 mg	2,0 ml
136–165 mg	2,5 ml
166–195 mg	3,0 ml
196–225 mg	3,5 ml
226–255 mg	4,0 ml
256–285 mg	4,5 ml
286–315 mg	5,0 ml
316–345 mg	5,5 ml
346–375 mg	6,0 ml
376–405 mg	6,5 ml
406–435 mg	7,0 ml
436–465 mg	7,5 ml
466–495 mg	8,0 ml
496–525 mg	8,5 ml
526–555 mg	9,0 ml
556–585 mg	9,5 ml
586–616 mg	10,0 ml
616–645 mg	10,5 ml
646–675 mg	11,0 ml
676–705 mg	11,5 ml
706–735 mg	12,0 ml
736–765 mg	12,5 ml
766–795 mg	13,0 ml
796–825 mg	13,5 ml
826–855 mg	14,0 ml
856–885 mg	14,5 ml
886–915 mg	15,0 ml
916–945 mg	15,5 ml
946–975 mg	16,0 ml
976–1005 mg	16,5 ml
1006–1035 mg	17,0 ml
1036–1065 mg	17,5 ml
1066–1095 mg	18,0 ml
1096–1125 mg	18,5 ml
1126–1155 mg	19,0 ml
1156–1185 mg	19,5 ml
1186–1215 mg	20,0 ml

Vor der Einnahme von Trileptal Suspension sollte die Flasche gut geschüttelt und die Dosis unmittelbar danach entnommen werden. Die verschriebene Menge an Suspension soll mit der beigegebenen Applikationspritze entnommen werden. Trileptal Suspension kann entweder direkt aus der Applikationspritze eingenommen oder vor der Einnahme in einem kleinen Glas mit etwas Wasser gemischt werden. Nach jedem Gebrauch sollte die Flasche wieder gut verschlossen und die Außenseite der Applikationspritze mit einem sauberen, trockenen Tuch abgewischt werden.

Bei gleicher Dosierung kann von Trileptal Suspension zum Einnehmen auf Trileptal Filmtabletten und umgekehrt gewechselt werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten für alle Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Eine Bestimmung der Plasmakonzentrationen zur Optimierung der Behandlung mit Trileptal ist nicht notwendig.

Die Tablettens besitzen Bruchrille und können in zwei Hälften geteilt werden, um dem Patienten die Einnahme zu erleichtern. Für Kinder, die keine Tablettens schlucken können oder falls die benötigte Dosierung nicht in Tablettensform verabreicht werden kann, steht auch Trileptal Suspension zum Einnehmen zur Verfügung.

Erwachsene**Monotherapie:**

Die Behandlung mit Trileptal sollte mit einer Tagesdosis von 600 mg (8–10 mg Oxcarbazepin/kg Körpergewicht (KG)/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Kontrollierte Monotherapiestudien an bisher nicht mit Antiepileptika behandelten Patienten haben die Wirksamkeit einer Tagesdosis von 1200 mg gezeigt; bei therapierefraktären Patienten, die von anderen Antiepileptika auf eine Monotherapie mit Trileptal umgestellt wurden, erwies sich eine Tagesdosis von 2400 mg als wirksam.

Unter kontrollierten stationären Bedingungen konnte die Tagesdosis innerhalb von 48 Stunden auf 2400 mg Oxcarbazepin gesteigert werden.

Kombinationstherapie:

Die Behandlung mit Trileptal sollte mit einer Tagesdosis von 600 mg (8–10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag), verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von etwa einer Woche in Schritten von höchstens 600 mg bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 600 mg und 2400 mg Oxcarbazepin/Tag.

Tagesdosen von 600 bis 2400 mg erwiesen sich in einer kontrollierten Studie in der Kombinationstherapie als wirksam, wobei die meisten Patienten, hauptsächlich wegen zentralnervöser Nebenwirkungen, eine Tagesdosis von 2400 mg nicht ohne eine Dosisverringerung der anderen gleichzeitig gegebenen Antiepileptika tolerierten.

Tagesdosen über 2400 mg wurden nicht systematisch in klinischen Studien untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Bei Patienten mit Hyponatriämierisiko siehe Abschnitt 4.4.

Trileptal®

Novartis Pharma

„Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Kinder

Bei Mono- und Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit einer Dosis von 8–10 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. In der Kombinationstherapie wurden therapeutische Erfolge mit einer mittleren Erhaltungsdosis von etwa 30 mg Oxcarbazepin/kg KG/Tag erzielt. Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg KG/Tag bis zu einer Maximaldosis von 46 mg/kg KG/Tag gesteigert werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Trileptal wird zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren empfohlen. In kontrollierten klinischen Studien wurden Sicherheit und Wirksamkeit bei ca. 230 Kindern im Alter von einem Monat bis 6 Jahren untersucht. Trileptal wird für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sind.

Die oben aufgeführten Dosierungsempfehlungen (Erwachsene, ältere Patienten und Kinder) beruhen auf den Erfahrungen aus klinischen Studien für alle Altersgruppen. Wo angezeigt, können jedoch auch niedrigere Anfangsdosen verwendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Untersuchungen an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte mit einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag begonnen und in Abständen von mindestens einer Woche bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Die Dosissteigerung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf einer sorgfältigeren Überwachung.

4.3 Gegenanzeigen

Filmtabletten

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der anderen Inhaltsstoffe (siehe Abschnitt 6.1 „Sonstige Bestandteile“).

Suspension zum Einnehmen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propyl(4-hydroxybenzoat), Methyl(4-hydroxybenzoat) oder einen der anderen Inhaltsstoffe (siehe Abschnitt 6.1 „Sonstige Bestandteile“).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin gezeigt haben, soll-

ten darüber informiert werden, dass auch bei Behandlung mit Trileptal Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. schwere Hautreaktionen) mit einer Kreuzreaktionsrate von 25–30 % auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch bei Patienten ohne Überempfindlichkeit auf Carbamazepin in der Vorgeschichte auftreten. Grundsätzlich sollte Trileptal bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) sofort abgesetzt werden.

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von Trileptal über schwere Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme, berichtet. Bei Patienten mit schweren Hautreaktionen kann eine stationäre Behandlung erforderlich sein, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein und sehr selten zum Tode führen können. Schwere Hautreaktionen im Zusammenhang mit Trileptal wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet. Im Median traten die ersten Symptome nach 19 Tagen auf. In einzelnen Fällen traten nach erneuter Einnahme von Trileptal erneut schwere Hautreaktionen auf.

Bei Patienten, die unter Therapie mit Trileptal eine Hautreaktion entwickeln, sollte umgehend eine Beurteilung erfolgen und Trileptal sollte sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht medikamentenbedingt. Falls Trileptal abgesetzt wird, sollte zur Anfallsprophylaxe evtl. ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden. Auf die erneute Gabe von Trileptal sollte verzichtet werden, falls die Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Serum-Natrium-Konzentrationen unter 125 mmol/l wurden bei bis zu 2,7 % der mit Trileptal behandelten Patienten beobachtet. Sie sind gewöhnlich asymptomatisch und machen keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Erfahrungen aus den klinischen Studien zeigen, dass sich die Serum-Natrium-Konzentrationen normalisieren, wenn die Oxcarbazepin-Dosis verringert, Oxcarbazepin abgesetzt oder der Patient konservativ (z. B. mit Flüssigkeitsrestriktion) behandelt wird. Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, die mit einer niedrigen Serum-Natrium-Konzentration einhergehen oder bei Patienten, die gleichzeitig mit der Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Desmopressin) oder mit nicht steroidalen Antirheumatischen (z. B. Indometacin) behandelt werden, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor der Behandlung bestimmt werden. Danach sollten die Serum-Natrium-Konzentration zunächst nach etwa zwei Wochen und dann während der ersten drei Monate der Behandlung in monatlichen Abständen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit bestimmt werden. Die oben genannten Risikofaktoren treten besonders bei älteren Patienten auf. Bei Patienten, die mit Trileptal behandelt werden und bei denen eine Behandlung mit der Natrium-Konzentration-

senkenden Arzneimitteln begonnen wird, sollte dem gleichen Schema für die Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration gefolgt werden. Grundsätzlich sollte eine Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration in Betracht gezogen werden, wenn während der Behandlung mit Trileptal klinische Zeichen einer Hyponatriämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Ansonsten können Bestimmungen der Serum-Natrium-Konzentration Teil der routinemäßigen Laborkontrollen sein.

Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine regelmäßige Gewichtskontrolle durchgeführt werden, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Im Falle einer Flüssigkeitsretention oder einer Verschlechterung der Herzfunktion sollte die Serum-Natrium-Konzentration bestimmt werden. Wenn eine Hyponatriämie festgestellt wird, ist eine Flüssigkeitsrestriktion eine wichtige Behandlungsmöglichkeit. Da Oxcarbazepin in sehr selteneren Fällen zu Störungen der Reizleitung am Herzen führen kann, sollten Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen (z. B. AV-Block, Arrhythmien) sorgfältig überwacht werden.

Es wurde über sehr seltene Fälle von Hepatitis berichtet, die sich in den meisten Fällen hinreichend rückbildeten. Wenn ein Verdacht auf eine Leberschädigung besteht, sollten Leberfunktionstests durchgeführt und das Absetzen von Trileptal in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Trileptal und hormonalen Kontrazeptiva diese Art der Empfängnisverhütung unwirksam werden kann (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Bei Behandlung mit Trileptal werden daher zusätzliche, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen.

Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Trileptal Alkohol eingenommen wird, da sich die sedativen Wirkungen möglicherweise addieren können.

Wie alle Antiepileptika sollte auch Trileptal nur langsam abgesetzt werden, um das Risiko eines Wiederauftretens oder einer Zunahme von Anfällen zu minimieren.

Trileptal Suspension enthält weniger als 100 mg Ethanol pro Dosis. Propyl(4-hydroxybenzoat) und Methyl(4-hydroxybenzoat), die in der Trileptal 60 mg/ml Suspension enthalten sind, können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Trileptal Suspension enthält Sorbitol und darf daher nicht bei Patienten mit seltener hereditärer Fructoseintoleranz gegeben werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzyminduktion

Oxcarbazepin und dessen pharmakologisch aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat, MHD) induzieren *in vitro* und *in vivo* schwach die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 des Cytochrome-P450-Komplexes. Diese Enzyme sind für die Metabolisierung einer

sehr großen Zahl von Arzneimitteln wie Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), orale Kontrazeptiva (siehe unten) und einige andere Antiepileptika (z. B. Carbamazepin) verantwortlich und können daher zu einer Erniedrigung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen (die Tabelle unten gibt einen Überblick über die Ergebnisse bezüglich weiterer Antiepileptika).

In vitro induzieren Oxcarbazepin und MHD die UDP-Glukuronyltransferase schwach (Effekte auf spezifische Enzyme in dieser Familie sind nicht bekannt). Daher können Oxcarbazepin und MHD *in vivo* einen schwachen induzierenden Effekt auf die Metabolisierung von Medikamenten haben, die hauptsächlich durch Konjugation über die UDP-Glukuronyltransferase eliminiert werden. Bei Beginn der Therapie mit Trileptal oder bei der Änderung der Dosierung kann es zwei bis drei Wochen dauern, ehe der volle enzyminduzierende Effekt erreicht ist. Falls die Therapie mit Trileptal abgebrochen wird kann eine Reduktion gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nötig sein. Die Entscheidung hierzu sollte vom klinischen Monitoring und/oder dem Plasmaspiegel abhängig gemacht werden. Der enzyminduzierende Effekt von Oxcarbazepin bildet sich innerhalb von 2–3 Wochen nach Absetzen zurück.

Hormonale Kontrazeptiva: Es wurde gezeigt, dass Trileptal die Serum-Konzentration von Ethinylestradiol und Levonorgestrel, den beiden Komponenten eines hormonalen Kontrazeptivums, beeinflusst. Die mittleren AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden um 48–52 % bzw. 32–52 % erniedrigt. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Trileptal und hormonalen Kontrazeptiva diese unwirksam machen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Es sollte deshalb eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden.

Enzymhemmung

Oxcarbazepin und MHD inhibieren CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Trileptal und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die durch CYP2C19 (z. B. Phenytoin) metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasma-Konzentrationen waren um bis zu 40 % erhöht, wenn Trileptal in Dosen über 1200 mg/Tag gegeben wurde (Zusammenfassung der Ergebnisse mit anderen Antiepileptika in der Tabelle unten). Daher kann eine Verminderung der parallel verabreichten Phenytoin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Trileptal und anderen Antiepileptika wurden in klinischen Studien untersucht. Die Auswirkungen auf die mittleren Werte von AUC und C_{\min} sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen anderen Antiepileptika und Trileptal

Antiepileptikum	Einfluss von Trileptal auf das Antiepileptikum	Einfluss des Antiepileptikums auf MHD
Gleichzeitige Gabe von:	Konzentration:	Konzentration:
Carbamazepin	0–22 % Abnahme (30 % Zunahme von Carbamazepin-epoxid)	40 % Abnahme
Clobazam	nicht untersucht	kein Einfluss
Felbamat	nicht untersucht	kein Einfluss
Lamotrigin	leichte Verminderung*	kein Einfluss
Phenobarbital	14–15 % Zunahme	30–31 % Abnahme
Phenytoin	0–40 % Zunahme	29–35 % Abnahme
Valproinsäure	kein Einfluss	0–18 % Abnahme

* Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass Oxcarbazepin die Konzentration von Lamotrigin reduzieren kann, was möglicherweise bei Kindern von Bedeutung ist, aber das Interaktionspotential von Oxcarbazepin scheint geringer als bei anderen Enzym-induzierenden Medikamenten (Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin).

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Enzymkomplexes wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital erniedrigen bei Erwachsenen die Plasma-Konzentration von MHD (29–40 %). Wenn eines dieser drei Enzym-induzierenden Antikonvulsiva verabreicht wurde, erhöhte sich bei Kindern zwischen 4 und 12 Jahren im Vergleich zur Monotherapie die MHD-Clearance um 35 %. Die Kombinationstherapie mit Trileptal und Lamotrigin ist mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko verbunden (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen). Falls neben Trileptal gleichzeitig ein oder mehrere andere antiepileptische Medikamente verabreicht werden, empfiehlt sich gegebenenfalls eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder Überwachung der Plasmaspiegel. Dies gilt besonders für Kinder, die gleichzeitig mit Lamotrigin behandelt werden.

Bei Oxcarbazepin wurde keine Autoinduktion beobachtet.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Cimetidin, Erythromycin, Viloxazin, Warfarin und Dextropropoxyphen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MHD.

Eine Wechselwirkung von Oxcarbazepin mit MAO-Inhibitoren ist, basierend auf einer ähnlichen Struktur von Oxcarbazepin und den trizyklischen Antidepressiva, theoretisch möglich.

Mit trizyklischen Antidepressiva behandelte Patienten waren in den klinischen Studien eingeschlossen; es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Oxcarbazepin kann zu erhöhter Neurotoxizität führen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Generelle Risiken bei Epilepsie und der Einnahme von Antiepileptika

Es wurde beobachtet, dass die Missbildungsrate bei Kindern von Frauen mit Epilepsie zwei- bis dreimal größer ist als bei der Normalbevölkerung, die ungefähr 3 % beträgt. Innerhalb der Behandlungsgruppe wurde bei Frauen mit Polytherapie nochmals eine höhere Missbildungsrate beobachtet, wobei nicht geklärt ist, in welchem Umfang die medikamentöse Therapie und/oder die Erkrankung dazu beiträgt.

Eine wirksame Antiepileptika-Therapie darf nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Krankheit sowohl für die Mutter als auch den Fetus schädlich ist.

Risiken aufgrund von Oxcarbazepin

Derzeit liegen noch keine ausreichenden klinischen Daten vor, um das teratogene Potential von Oxcarbazepin einschätzen zu können. In Tierstudien zeigte sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, eine Zunahme der embryonalen Mortalität, eine Verzögerung des Wachstums und Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Unter Berücksichtigung dieser Daten ergibt sich:

- Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Therapie mit Trileptal oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist, muss die Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig überdacht werden. Es sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verabreicht und wenn immer möglich als Monotherapie gegeben werden, zumindest in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.
- Die Patientinnen sollten über das möglicherweise erhöhte Risiko von Fehlbildungen aufgeklärt und ihnen die Möglichkeit der Pränataldiagnostik angeboten werden.
- Während der Schwangerschaft darf eine wirksame Oxcarbazepin-Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Epilepsie sowohl die Mutter als auch den Fetus schädigt.

Überwachung und Prävention

Antiepileptika können zu einem Folsäuremangel, einem möglichen Faktor für fetale Missbildungen, beitragen. Die ergänzende Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft wird daher empfohlen. Da die Wirksamkeit dieser Maßnahme nicht bewiesen ist, sollte die Möglichkeit einer speziellen Pränataldiagnostik auch für Frauen angeboten werden; die ergänzend Folsäure einnehmen.

Neugeborene

Bei Neugeborenen wurde über Blutgerinnungsstörungen durch Antiepileptika berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte der werdenden Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Vitamin K₁ gegeben werden.

Trileptal®

Novartis Pharma

Stillzeit

Beim Menschen treten Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) in die Muttermilch über. Zwischen Milch und Plasma wurde ein Konzentrations-Verhältnis von 0,5 gefunden. Die Auswirkungen auf den Säugling sind nicht bekannt. Daher darf während der Behandlung mit Trileptal nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Trileptal kann mit Nebenwirkungen wie Schwindel oder Schläfrigkeit einhergehen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Daher sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass ihre körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten zum Bedienen von Maschinen oder zum Autofahren beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Doppelsehen, Übelkeit, Erbrechen und Erschöpfung, die bei über 10 % der Patienten auftreten.

Das nach Organsystemen aufgeschlüsselte Nebenwirkungsprofil basiert auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien. Zusätzlich wurden aussagekräftige Fallberichte aus dem klinischen Monitoring sowie Spontanmeldungen nach Markteinführung berücksichtigt.

Schätzung der Häufigkeiten*:

Sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$ – $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$ – $< 1/1.000$; sehr selten (einschließlich Einzelfälle): $< 1/10.000$

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Leukopenie.
Sehr selten:	Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen (charakterisiert durch Symptome wie Leberfunktionswerte außerhalb der Norm, Exanthem, Fieber, Lymphknotenschwellung, Eosinophilie, Gelenkschmerzen).
--------------	---

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:	Hyponatriämie.
Sehr selten:	Hyponatriämie mit klinischen Symptomen wie epileptischen Anfällen, Verwirrtheit, Bewusstseinstrübung, Enzephalopathie (vgl. auch weitere Nebenwirkungen unter Erkrankungen des Nervensystems), Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), Erbrechen, Übelkeit.**

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Verwirrungszustände, Depression, Apathie, Unruhe (z. B. Nervosität), Affektabilität.
---------	--

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl.
Häufig:	Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen (Amnesie).

Augenerkrankungen

Sehr häufig:	Doppelsehen.
Häufig:	Verschwommensehen, Schätzungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig:	Schwindel.
---------	------------

Herzerkrankungen

Sehr selten:	Arrhythmien, atrioventrikulärer Block.
--------------	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen.
Häufig:	Diarrhö, Verstopfung, Bauchschmerzen.
Sehr selten:	Pankreatitis und/oder Anstieg der Lipase und/oder der Amylase.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:	Hepatitis.
--------------	------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Ausschlag, Alopezie, Akne, Urtikaria.
Gelegentlich:	Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Sehr selten:	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten:	Systemischer Lupus erythematoses.
--------------	-----------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Müdigkeit.
Häufig:	Schwächegefühl.

Untersuchungen

Gelegentlich:	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatase.
---------------	---

* entsprechend der CIOMS III Klassifikation

** Sehr selten kann sich unter der Behandlung mit Trileptal eine klinisch relevante Hyponatriämie (Natrium < 125 mmol/l) entwickeln. Sie trat in der Regel innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung mit Trileptal auf, andererseits gab es auch Patienten, die über ein Jahr nach Behandlungsbeginn zum ersten Mal einen Serum-Natrium-Spiegel von < 125 mmol/l entwickelten (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Das in der Trileptal Suspension enthaltene Propyl(4-hydroxybenzoat) und Methyl(4-hydroxybenzoat) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Einzelfälle von Überdosierung sind berichtet worden. Die maximale eingenommene Dosis betrug etwa 24.000 mg. Alle Patienten erholten sich nach symptomatischer Behandlung. Symptome einer Überdosierung sind unter anderem Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Hypotonie, Ataxie und Nystagmus. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Nach Bedarf sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung durchgeführt werden. Eine Entfernung des Arzneimittels durch Magenspülung und/oder Inaktivierung durch Gabe von Aktivkohle sollte in Erwägung gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika

ATC-Code: N03AF02

Pharmakodynamische Effekte

Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Metaboliten MHD (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakinetische Eigenschaften — Biotransformation“). Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Oxcarbazepin und MHD hauptsächlich auf einer Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht, was zu einer Stabilisierung übererregter Nervenmembranen, einer Hemmung repetitiver neuronaler Entladung und einer Verminderung der Ausbreitung von synaptischen Impulsen führt. Zusätzlich kann auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und eine Modulation der spannungsaktivierten Kalziumkanäle zu der antikonvulsiven Wirkung beitragen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Neurotransmitter-Rezeptoren oder anderen Rezeptoren im Gehirn beobachtet.

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) sind im Tierexperiment stark wirksame Antikonvulsiva. Sie schützen Nager vor generalisierten tonisch-klonischen und in geringerem Maß auch vor klonischen Krämpfen und beseitigen oder vermindern die Häufigkeit von chronisch wiederkehrenden fokalen Anfällen bei Rhesusaffen mit Aluminiumimplantaten. Es wurde keine Toleranzentwicklung (d. h. Abschwächung der antikonvulsiven Wirkung) bei tonisch-klonischen Krämpfen an Mäusen und Ratten beobachtet, die 5 Tage bzw. 4 Wochen lang täglich mit Oxcarbazepin oder MHD behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nach oraler Gabe von Trileptal wird Oxcarbazepin vollständig resorbiert und weitgehend zu seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten (MHD) metabolisiert.

Bei nüchternen männlichen Probanden betrug nach einer Einzeldosis von 600 mg Oxcarbazepin (Suspension zum Einnehmen)

Novartis Pharma

Trileptal®

die mittlere c_{max} von MHD 24,9 $\mu\text{mol/l}$ mit einer t_{max} von 6 Stunden.

In einer Studie zur Massenbilanz waren beim Menschen nur 2 % der Gesamtradioaktivität im Plasma unverändertes Oxcarbazepin, ca. 70 % war MHD, der Rest konnte sekundären Metaboliten zugeschrieben werden, die rasch eliminiert wurden.

Die Nahrung hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Oxcarbazepin, daher kann Trileptal zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von MHD beträgt 49 Liter.

MHD wird zu ca. 40 % an Serum-Proteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Eiweißbindung war im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Oxcarbazepin und MHD werden nicht an α_1 -Acid Glykoprotein gebunden.

Oxcarbazepin und sein aktiver Metabolit (MHD) passieren die Plazenta. In einem Fall wurde beim Neugeborenen und der Mutter eine ähnliche Plasma-Konzentration von MHD gefunden.

Biotransformation

Oxcarbazepin wird in der Leber rasch durch Enzyme des Zytosols zu MHD reduziert, welches in erster Linie für die pharmakologische Wirkung von Trileptal verantwortlich ist. MHD wird durch Konjugation mit Glukuronsäure weitermetabolisiert. Geringe Anteile (4 % der Dosis) werden zu dem pharmakologisch inaktiven Metaboliten DHD (10,11-Dihydroxyderivat) oxidiert.

Elimination

Oxcarbazepin wird aus dem Körper hauptsächlich in Form von Metaboliten eliminiert, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden. Über 95 % der Dosis erscheinen im Urin, wovon weniger als 1 % unverändertes Oxcarbazepin ist. Die Ausscheidung mit den Fäzes beträgt weniger als 4 % der verabreichten Dosis. Ca. 80 % der Dosis werden entweder als Glukuronide von MHD (49 %) oder als unverändertes MHD (27 %) mit dem Urin ausgeschieden, während das inaktive DHD ca. 3 % und Konjugate von Oxcarbazepin ca. 13 % der Dosis ausmachen.

Oxcarbazepin wird aus dem Plasma rasch mit einer scheinbaren Halbwertszeit zwischen 1,3 und 2,3 Stunden eliminiert. Im Gegensatz dazu beträgt die scheinbare Halbwertszeit von MHD durchschnittlich $9,3 \pm 1,8$ Stunden.

Dosislinearität

Die Plasma-Konzentration von MHD erreicht bei Patienten nach zweimal täglicher Gabe von Trileptal innerhalb von 2–3 Tagen den Steady-State. Die Pharmakokinetik von MHD im Steady-State ist linear und zeigt im Dosisbereich von 300 bis 2400 mg Oxcarbazepin/Tag Dosisproportionalität.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik und der Metabolismus von Oxcarbazepin und MHD wurden an ge-

sunden Probanden und an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach Einmalgabe von 900 mg Oxcarbazepin untersucht. Eine geringe bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Oxcarbazepin und MHD nicht. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde Trileptal nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es existiert eine lineare Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und der renalen Clearance von MHD. Nach Einmalgabe von 300 mg Oxcarbazepin verlängert sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) die Eliminationshalbwertszeit von MHD um 60–90 % (16 bis 19 Stunden) im Vergleich zu Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion (10 Stunden) und es kommt zu einer Verdopplung der AUC bei diesen Patienten.

Kinder

In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Trileptal bei Kindern mit einer Dosis von 10–60 mg/kg/Tag untersucht. Die gewichtsbezogene MHD-Clearance vermindert sich, je mehr sich Alter und Gewicht dem Erwachsenen annähern. Bei Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren ist die durchschnittliche gewichtsbezogene MHD-Clearance um ungefähr 40 % höher als bei Erwachsenen. Es ist daher zu erwarten, dass die MHD-Exposition bei diesen Kindern zwei Drittel des Wertes eines Erwachsenen mit vergleichbarer gewichtsbezogener Dosierung beträgt. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten ab 13 Jahren die gewichtsbezogene MHD-Clearance mit zunehmendem Körpergewicht die Werte Erwachsener erreicht.

Ältere Patienten

Nach Einmalgabe (300 mg Oxcarbazepin) und Mehrfachgabe (600 mg/Tag) von Trileptal waren bei älteren Probanden (Alter 60–82 Jahre) die maximalen Plasma-Konzentrationen und die AUC von MHD um 30–60 % höher als bei jüngeren Probanden (Alter 18–32 Jahre). Ein Vergleich der Kreatinin-Clearance bei jungen und älteren Probanden zeigt, dass der Unterschied auf einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance beruht. Spezielle Dosierungsempfehlungen sind nicht notwendig, da die therapeutische Dosis individuell bestimmt wird.

Geschlecht

Geschlechtsabhängige pharmakokinetische Unterschiede wurden weder bei Kindern noch bei Erwachsenen oder älteren Patienten beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den Studien mit Oxcarbazepin und dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, dem Monohydroxyderivat (MHD), zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für die Anwendung am Menschen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden bei Ratten Hinweise auf Nierentoxizität gefunden, nicht jedoch bei Hunden und Mäusen. Da es keine Berichte über derartige Veränderungen bei Patienten gibt, bleibt die klinische Relevanz dieser Befunde an Ratten unbekannt.

Versuche zur Immunstimulation an Mäusen zeigten, dass MHD (und in geringerem Ausmaß auch Oxcarbazepin) eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion induzieren können.

In Tierstudien zeigten sich bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, Befunde wie eine Zunahme der embryonalen Mortalität und eine gewisse Verzögerung des prä- und/oder postnatalen Wachstums. In einer der acht Studien zur Embryotoxizität, die entweder mit Oxcarbazepin oder mit dem pharmakologisch aktiven Metaboliten (MHD) durchgeführt wurden, trat bei Ratten in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, auch eine Zunahme von fetalen Missbildungen auf (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

In Studien zur Kanzerogenität wurden bei Ratten und Mäusen Tumoren der Leber, Hodentumoren und Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (bei Ratten) induziert. Die Lebertumoren waren höchstwahrscheinlich eine Folge der Induktion von mikrosomalen Enzymen der Leber; diese Induktion ist bei mit Trileptal behandelten Patienten jedoch nur schwach ausgeprägt oder fehlt, obwohl sie nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Hodentumoren können durch die erhöhte Konzentration an luteinisierendem Hormon induziert werden. Da eine derartige Zunahme beim Menschen fehlt, werden diese Tumoren als klinisch nicht relevant beurteilt. In der Studie zur Kanzerogenität von MHD an Ratten wurde eine dosisabhängige Zunahme des Auftretens von Granularzelltumoren des weiblichen Genitaltrakts (Zervix und Vagina) beobachtet. Diese Effekte traten bei einer Exposition auf, die derjenigen in der klinischen Anwendung vergleichbar ist. Der Mechanismus für die Entwicklung dieser Tumore konnte nicht geklärt werden. Daher ist die klinische Relevanz dieser Tumore unbekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Filmtabletten

Kern:
Hochdisperses Siliziumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Crosppovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Film:

Hypromellose
Talcum
Titandioxid (E 171)

- Bei 150 mg zusätzlich:
 - Macrogol 4000
 - Eisenoxid rot (E 172)
 - Eisenoxidhydrat (E 172)
 - Eisenoxid schwarz (E 172)

Trileptal®**Novartis Pharma**

- Bei 300 mg zusätzlich:
 - Macrogol 8000
 - Eisenoxidhydrat (E 172)
- Bei 600 mg zusätzlich:
 - Macrogol 4000
 - Eisenoxid rot (E 172)
 - Eisenoxid schwarz (E 172)

Suspension zum Einnehmen

Propyl(4-hydroxybenzoat)(E 216)
 Saccharin-Natrium
 Sorbinsäure (E 200)
 Macrogolstearat 400
 Methyl(4-hydroxybenzoat)(E 218)
 Mirabellen-Zitronen-Aroma
 Ascorbinsäure (E 300)
 Mikrokristalline Cellulose (91,7–86,2 %)
 Carmellose-Natrium (8,3–13,8 %)
 Propylenglykol
 Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend)
 gereinigtes Wasser
 Ein Bestandteil des Aromas ist Ethanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit***Filmtabletten***

3 Jahre

Suspension zum Einnehmen

- *Arzneimittel im unversehrten Behältnis:*
 3 Jahre
- *Arzneimittel nach Anbruch des Behältnisses:*
 Nach dem ersten Öffnen der Flasche innerhalb von 7 Wochen aufbrauchen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses***Filmtabletten***

Blister aus PVC/PE/PVDC und Aluminiumfolie zu je 10 Filmtabletten
 Originalpackungen mit 50 [N1], 100 [N2] und 200 [N3] Filmtabletten
 Klinikpackungen mit 500 Filmtabletten

Suspension zum Einnehmen

Braunglasflaschen mit 250 ml Suspension zum Einnehmen [N1]. Die Flaschen sind im Karton zusammen mit einer 10 ml Applikationspritze aus Polypropylen und einem in die Flaschenöffnung einzudrückenden Spritzenadapter verpackt.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Name/Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Novartis Pharma GmbH
 90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
 90429 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Internet/E-Mail: www.novartispharma.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00
 Telefax: (09 11) 273-12 160

Mitvertriebe:
 Novartis Pharma Vertriebs GmbH
 90327 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Novartis Pharma Marketing GmbH
 90327 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Novartis Pharma Distributions GmbH
 90327 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Novartis Pharma Arzneimittel GmbH
 90327 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653

8. Zulassungsnummern

Trileptal 150 mg Filmtabletten:
 47357.00.00
 Trileptal 300 mg Filmtabletten:
 47357.01.00
 Trileptal 600 mg Filmtabletten:
 47357.02.00
 Trileptal 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen:
 51794.00.00

**9. Datum der Zulassung/
 Verlängerung der Zulassung*****Filmtabletten***

11.02.2000/10.08.2004

Suspension zum Einnehmen

05.12.2001/17.09.2004

10. Stand der Information

November 2005

**11. Verschreibungsstatus/
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

ACHTUNG: Farbänderung bei der 150 mg und 600 mg Filmtablette. Dies dient nur der besseren Unterscheidbarkeit und hat keinerlei Einfluss auf Eigenschaften, Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des Medikamentes!

 NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin